UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES

118, route de Narbonne - 31400 TOULOUSE

ANNÉE 1974 N° 270

TRAITEMENT DES TROUBLES FONCTIONNELS DE LA MÉNOPAUSE PAR UNE ASSOCIATION CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE SULFATE D'ŒSTRONE

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 9 Juillet 1974

par

Jean VALDIGUIE

Membres du Jury

MM. J. POULHÈS — *Président*

P. DARDENNE
M. PASQUIÉ
G. ESPAGNO
J. BECUE

Assesseurs

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0059

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES

118, route de Narbonne - 31400 TOULOUSE

ANNÉE 1974 N° 270

TRAITEMENT DES TROUBLES FONCTIONNELS DE LA MÉNOPAUSE PAR UNE ASSOCIATION CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE SULFATE D'ŒSTRONE

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 9 Juillet 1974

par

Jean VALDIGUIE

Membres du Jury

MM. J. POULHÈS — *Président*

P. DARDENNE
M. PASQUIÉ
G. ESPAGNO
J. BECUE

— *Assesseurs*

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1e Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Purpan — M. BOLLINELLI
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Rangueil — M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL
Professeur honoraire	M. PLANQUES
Professeur honoraire	M. MARQUES

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMAUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan
Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo faciale	M. CLAUX	Rangueil
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthesie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Therapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Legale et Medecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Medecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Sémélologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil

Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. eSCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique	M. UTHEZA	Purpan
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES	Purpan

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépato-gastro-entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBIES	Purpan
Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. GAY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHE Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. BESOMBES	Purpan
Psychiatrie	M. MORON	Rangueil
Radiologie	M. MANELFE	Rangueil
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie	M. FABIE	Rangueil
Stomatologie		
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. SALVADOR	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU

Liste arrêtée le 8 Mai 1974

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions emises par les candidats. (*Deliberation en date du 12 Mai 1891*)

Ce travail est dédié :

A la mémoire de mon grand-père

Le Professeur A. VALDIGUIE

A la mémoire de ma mère

A mon père

Le Professeur P. VALDIGUIE

Professeur de Biochimie Médicale
Biologiste des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MA FEMME

A MA FILLE ET A MON FILS

A MES FRERES ET A MES SOEURS

A MES BEAUX-FRERES ET BELLES-SOEURS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

En gage d'amour et d'affection.

NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur POULHES

Professeur de Clinique Chirurgicale
et Gynécologique

Chirurgien des Hôpitaux

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur DARDENNE

Professeur de Clinique Médicale et Cardiologique

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur PASQUIE

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie

Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Professeur G. ESPAGNO

Agrégé d'Obstétrique

Monsieur le Professeur BECUE

Maître de Conférences Agrégé d'Anatomie

Chirurgien des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur DOUSTE-BLAZY

Professeur de Biochimie Médicale

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A NOS AMIS DU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE
DE LA FACULTE DE MEDECINE

A Monsieur le Docteur COLSON

Médecin Régional des Etablissements CLIN-MIDY

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Les troubles fonctionnels de la ménopause, par leur fréquence, font l'objet de nombreuses consultations.

La sévérité que prennent parfois ces troubles, soit au cours de la ménopause spontanée, soit surtout après castration, en font parfois un problème important, BECLERE [10].

L'âge moyen de la ménopause est actuellement de 50 ans environ, FROMMER D.J.[27]; JASZMANN L., VAN LITH N.D., ZAAT J.C. [36]. Cet âge de la ménopause semble indépendant de l'âge de la puberté, FRANCIS [26], et du nombre de grossesses antérieures, SOBERON J., CALDERON J., GOLDZIEHER J. [83].

La ménopause présente trois aspects principaux :

1°) L'arrêt des menstruations plus ou moins précédé de perturbations.

2°) Les troubles fonctionnels sont faits d'un signe constant, les bouffées de chaleur, et de signes associés selon des modalités diverses.

Ceux-ci comprennent l'angoisse, les sensations d'étouffement, les crises de tachycardie, les céphalées qui peuvent être imprécises ou des migraines vraies.

3°) Les divers troubles de la dystrophie post-ménopausique produite par la carence en oestrogènes.

Dans son aspect génital, il s'agit fonctionnellement de dyspareunie, souvent par sécheresse vaginale, et une frigidité peut s'y associer.

A un degré plus élevé, la dystrophie peut créer des conditions favorables à une infection vaginale et se manifester même par de petites métrorragies.

Objectivement, la sécheresse du vagin, la régression de l'appareil génital, en sont témoins.

Dans son aspect général, on attribue à cette carence une responsabilité sur la sénescence et, tout particulièrement, sur les manifestations ostéo-articulaires qui l'annoncent, ALBRIGHT F., SMITH P.H., RICHARDSON A.M. [5], DAVIS E., LANZL L.H., COX A.B.[19], FRANCHIMONT P., DENIS F. [23], HARY M., MATEKOVITS G. [34].

La liste des troubles dont se plaignent les femmes ménopausées est longue. KAUFMAN S.A. [41] en cite 46 dont les plus fréquents sont :

- Bouffées de chaleur 67 %
- Etat dépressif 38,5 %
- Transpiration excessive 31 %
- Insomnie 26 %
- Vaginite atrophique 20 %
- Fatigue 18,5 %
- Céphalée 11 %

Dans la pathogénie de ces troubles, deux faits sont à retenir :

- la dystrophie par carence hormonale, ROZENBAUM H. [72], SHARMAN A. [81].

- la libération hypophysaire créatrice des bouffées de chaleur et des signes "neurologiques" ou hypothalamiques associés, PAPANICOLAOU A.D., LORAINE J.A., DOVE G.A., LOUDON N.B. [59], FRANCHIMONT P., DENIS F., LEGROS J. [24].

Le taux d'élimination quotidienne des gonadotrophines urinaires atteint plusieurs fois les taux constatés pendant la période de vie génitale, ALBERT A., MENDOZA D. [4], KAISER E., OERTEL G.W. [39]. Cette hypersécrétion commence

en réalité une dizaine d'année avant l'arrêt des règles, ADAMOPOULOS D.A., LORAINE J.A., DOVE G.A. [1].

Les dosages radio-immunologiques dissociés de FSH et LH ont montré que l'augmentation de la sécrétion porte plus sur FSH que sur LH avec inversion du rapport $\frac{FSH}{LH}$. ROSSELIN G., DOLAIS J. [71], SAXENA B.B. et Coll. [76], YAHIA C., TAYMOR M., BUYTENDORP A. [97].

Le traitement habituel des troubles de la ménopause s'adresse à ces deux composantes :

- prescription d'oestrogènes seuls ou associés,

- prescription d'anxiolytiques, de tranquillisants.

Les oestrogènes à forte dose jouent sur la dystrophie, LAMBILLON J. [47], GUINET P.[33], MESTRALLET A. [54], ROZENBAUM H. [73], maintiennent une bonne trophicité des organes génitaux, empêchant ou guérissant les vaginites. Ils sont bloqueurs hypophysaires mais ils ont un effet sur les récepteurs et peuvent donner des signes mammaires ou génitaux

fâcheux BERTAUD P., ROTTO H. [12].

Les oestrogènes associés aux progestatifs POULHES J. [66] et surtout aux androgènes peuvent avoir un effet heureux mais ces produits sont surtout virilisants, les ovaires étant déjà enclins à synthétiser des androgènes, MATTINGLY R.F., HUANG W.Y. [52] ; PLOTZ E.J., WIENER M., STEIN A., KAHN B. [64].

Les bloqueurs hypothalamo-hypophysaires agissent par des mécanismes méconnus (en dehors des oestrogènes dont l'effet "feed back" est bien connu) NILLIUS S.J., WIDE L. [57] ; SWERDLOFF R.S., ODELL W.D. [85].

Les freinateurs de l'activité hypophysaire sont des "para-oestrogènes" c'est-à-dire des corps de structure chimique apparentée à celle des oestrogènes de synthèse, mais dont l'activité oestrogènique est devenue négligeable, tandis que l'action hypophyso-freinatrice est conservée et parfois même augmentée.

Cette action "antihypophysaire" n'est pas un mécanisme univoque, elle peut s'exercer :

- sur les centres nerveux et les voies de stimulation de la sécrétion gonadotrope hypophysaire,

- sur la production ou la libération par

l'hypophyse de cette sécrétion gonadotrope,

- au niveau des récepteurs de cette sécrétion gonadotrope en inhibant (par compétition) l'action de celle-ci.

Ces produits sont dépourvus d'effets secondaires désagréables et constituent une excellente thérapeutique des troubles fonctionnels de la ménopause UTIAN W.H. [90].

Plusieurs préparations se présentent comme des modérateurs ou des rééducateurs de l'activité hypophysaire.

Le facteur cortical encéphalique n'étant certainement pas hors de cause DUREAU [20] ; CROUFER F. [18] tranquillisants et anxiolytiques sont souvent prescrits seuls. Il faut signaler à ce sujet que KUPPERMAN H.S. [43] puis SHEFFERY J.B., WILSON T.A. et WALSH J.C. [82] ont obtenu une amélioration des symptômes de la ménopause par les placebos chez 25 % des 844 patientes traitées.

L'oestrogénothérapie est le seul traitement hormonal logique de la ménopause.

De nombreuses études systématiques ont montré qu'à très faible dose les oestrogènes accroissent la sécrétion des stimulines hypophysaires, qu'à dose moyenne ou forte ils inhibent la sécrétion de gonadotrophines.

Mais il n'existe pas de parallélisme étroit entre la sédation des signes cliniques (bouffées de chaleur notamment) et le taux de gonadotrophines urinaires totales. Des doses d'oestrogènes trop faibles pour freiner les gonadotrophines peuvent suffire pour effacer les bouffées de chaleur. MILLET D., NETTER A. [56] ; ROZENBAUM H. [72] ; TETER J., POTOCKI J., KLOS J. [87] ; VIGNALOU J., LEMARCHAL A., PLOUIN S. [92].

Les oestrogènes présentent aussi l'avantage de maintenir ou de rétablir une bonne trophicité des organes génitaux, de même la peau garde plus longtemps son élasticité AERTGEERTS J. [3], l'atrophie mammaire est retardée.

Le traitement oestrogénique prévient aussi l'apparition de l'ostéoporose post-ménopausique, comme l'ont montré DAVIS E., LANZL L.H. et COX A. [19] ; VIGNON G., PANSU D. et VERNARD J. [93] de même que LOUYOT P. et

GAUCHER A. [48] par biopsie osseuse.

Mais dans l'hormonothérapie il faut tenir compte de la relation qui existe entre les hormones et certains cancers dits "hormono-dépendants".

La fréquence des cancers observés en clinique après oestrogénothérapie prolongée semble essentiellement fonction du mode d'administration des produits :

- des cancers ont été observés chez des femmes ménopausées recevant une oestrogénothérapie prolongée et massive. OSTERGAARD E. [58] WALLACH S., HENNEMAN [94].

- en revanche, l'administration cyclique prolongée et surtout d'oestro-progestatifs chez la femme en période d'activité génitale ou chez la femme ménopausée semble être suivie d'une diminution de fréquence du cancer de l'endomètre par rapport à celle observée dans une population témoin TRAISSAC R., CHAUVERGNE J. [88].

DAHINDEN U.A. et HAUSER G.A. [18 bis] ont étudié l'action de diverses préparations hormonales sur les troubles de la ménopause et recommandent un nouveau schéma thérapeutique 6 + 1, "jamais le dimanche", avec de bons résul-

tats et moins de risques d'hémorragie. Ils concluent aussi que l'administration prolongée d'oestrogène pur ne conduit pas à une plus grande fréquence de cancer du sein ni d'autre carcinome.

Des travaux en cours insistent sur le rôle éventuellement joué par une stimuline hypophysaire qui semble être la prolactine sur le développement des cancers génitaux ou mammaires chez les femmes ménopausées et les oestrogènes auraient un effet inhibiteur sur la prolactine.

Le traitement par les oestrogènes des troubles fonctionnels de la ménopause peut-être conduit de plusieurs manières, une fois les indications et contre-indications posées.

L' oestrogénothérapie locale, par voie vaginale, sous forme de gélules, est utile si les troubles trophiques vaginaux sont prépondérants CATTOOR J.P., CRABBE G., ENGELS J.A. [14] ; RAURAMO L. [67].

Il existe aussi des oestrogènes administrables per os et qui ont une action élective sur les muqueuses du col et du vagin, sans entraîner de développement de l'endomètre.

L'oestrogénothérapie sous forme retard

ou sous forme d'implants a été largement utilisée SCHLEYER-SAUNDERS E. [77] mais tend à ne plus être employée, surtout chez la femme non hystérectomisée car un tel traitement expose à un risque de métrorragie difficilement contrôlable.

Par contre, les produits à action brève, facilement contrôlable, peuvent être prescrits. Il existe des oestrogènes injectables qui sont sous forme d'esters d'oestradiol (benzoate ou dipropionate), ou sous forme de produits synthétiques, diéthylstilbestrol... De tels composés sont dépourvus d'effet retard et sont administrés "à la demande".

L'oestrogénothérapie par voie orale est aujourd'hui la plus utilisée. Les oestrogènes sont soit naturels soit synthétiques, sous forme libre ou sous forme d'esters. WARNER P. [95] a constaté une meilleure action thérapeutique du sulfate d'oestrone par rapport aux oestrogènes libres sans qu'il apparaisse d'hyperstimulation de l'endomètre après six mois de traitement cyclique. De même, LOZMAN M., BARLOW A.L., LEVITT D.G. [49] ont comparé l'action du sulfate d'oestrone et des oestrogènes équins avec une différence significative en faveur du sulfate d'oestrone, principalement

sur les insomnies, et la trophicité vaginale.

L'oestradiol est aussi utilisé avec succès dans le traitement des troubles de la ménopause. Mais la forme libre présente une mauvaise absorption digestive MARTIN P.L., BURNIER A.M., GREANEY M.O. [51]. C'est sous forme d'ester qu'estutilisé cet oestrogène ARTNER J. [7], VAN KEEP P.A. [91].

RUIZ MORENO J.A. [74] a obtenu de très bons résultats sur les troubles de la ménopause par utilisation d'une association sulfate d'oestrone-oestradiol

L'oestriol peut-être utilisé seul ou associé sous forme libre ou d'ester (succinate) LAMBILLON J. [46].

Les oestrogènes conjugués équins ont été utilisés de façon continue pendant de longues périodes MADDISON J. [50] en association avec des progestatifs.

Mais la plupart du temps, le traitement par les oestrogènes des troubles de la ménopause doit être conduit de façon cyclique ZUSSMAN L.[100] POULHES J. [65] avec possibilité d'association d'un progestatif faiblement dosé et surtout avec une surveillance étroite et un

ajustement de la thérapeutique à chaque cas particulier.

Parmi les nombreuses spécialités à la disposition du médecin pour l'amélioration des troubles fonctionnels de la ménopause, les établissements CLIN-MIDY nous ont proposé une préparation de nom de Code FC-34-aA.

Il s'agit d'une association d'oestrogène et de clorazépate dipotassique.

L'oestrogène est d'effet modéré : le sulfate d'oestrone pouvant avoir une action vaginale mais non utérine.

Le clorazépate dipotassique est bien connu pour son action anxiolytique.

Pour mener à bien cette expérimentation, nous avons suivi le plan d'étude suivant :

I - MODALITES

- les malades
- les indications
- le médicament
- les médications associées

II - RESULTATS :

- critères d'appréciation et cotation
- résultats globaux
- analyse des résultats
- commentaires

III - TOLERANCE :

- clinique
- biologique
- commentaires

IV - CONCLUSION :

*

* *

I - MODALITES DE L'EXPERIMENTATION

A - Les malades

Cette étude a porté sur 50 malades de sexe féminin. La plus jeune des malades traitées a 25 ans, la plus âgée 59 ans, avec un âge moyen situé à 47 ans 7 mois.

La répartition par tranche d'âge est la suivante :

- de 20 à 25 ans..... 1
- de 30 à 35 ans..... 3
- de 35 à 40 ans..... 4
- de 40 à 45 ans..... 5
- de 45 à 50 ans..... 17
- de 50 à 59 ans..... 20

Nous n'avons pas jugé intéressant de traiter des malades pour des troubles tardifs de la ménopause, tels que les dystrophies séniles ou les dystrophies par castration. Nous nous sommes essentiellement intéressés aux troubles

fonctionnels de la ménopause.

B - Les indications

Nous avons réservé essentiellement, comme indications, les bouffées de chaleur. Toutes nos malades présentaient, à des degrès divers, des bouffées de chaleur diurnes et nocturnes.

La plupart d'entre elles présentaient des signes classiques associés à ces bouffées de chaleur. C'est-à-dire des crises de tachycardie, des sensations d'étouffement, de manque d'air, des angoisses, quelquefois des sueurs nocturnes.

Les céphalées associées aux crises de bouffées de chaleur ont retenu toute notre attention.

A un degré moindre, il existait des signes locaux, dont le facteur organique est toujours difficile à préciser. Ces troubles fonctionnels consistent en dyspareunie et frigidité.

Sur les 50 malades examinées, 13 seulement ne présentaient aucun de ces signes associés.

La plupart de nos malades avaient subi un traitement précédent. Nous trouvons ainsi :

- Sans traitement antérieur : 20 malades,
- Avec traitement antérieur : 30 malades.

Mais certaines d'entre elles avaient subi plusieurs traitements associés ou successifs.

Ces traitements sont fort divers et c'est ainsi que nous dénombrons :

- 3 malades qui avaient subi des implants oestrogéniques.
- 9 malades étaient traitées depuis plus ou moins longtemps par des injections de produits hormonaux associés, le plus souvent Trioestrine, Climatérine.
- 3 autres avaient un traitement "veineux".
- 8 malades avaient reçu du Cyclofénil.
- 8 malades avaient reçu un traitement oestrogénique :
  . 5 fois du Diénestrol,
  . 3 fois des oestrogènes conjugués équins,
- 10 malades avaient été traités par des sédatifs :
  . 7 malades avaient ainsi reçu du Centralgol

. 3 malades avaient reçu de l'Abufène.

- 4 malades, enfin, avaient été traitées uniquement par des tranquillisants et antidépresseurs.

Le plus souvent, ces traitements avaient donné un heureux résultat, mais nous avons cherché à remplacer les implants, les produits hormonaux fortement dosés, ainsi que les produits injectables, par un produit moins dosé administré par voie orale et qui avait l'avantage d'associer un oestrogène faible et un anxiolytique.

C - Le médicament

Le FC-34-aA est donc un mélange de deux corps, selon les proportions suivantes :

. Clorazépate dipotassique..... 5 mg

. Sulfate d'oestrone..... 0,6 mg

Il se présente sous forme de comprimés,

- Posologie quotidienne

La posologie que nous avons généralement suivie est de prescrire 2 comprimés

20 jours par mois : 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir.

Après ce premier traitement d'un mois, dans la majeure partie des cas, le traitement a été réduit le mois suivant à la dose de 1 comprimé 20 jours par mois.

Des réductions de doses ont été essayées en diminuant le nombre de jours d'administration du produit dans chaque série d'un mois.

Nous trouvons ainsi :

- 10 malades qui ont subi un traitement à la dose de 2 comprimés par jour pendant 20 jours et au minimum 2 mois.

- 37 malades qui ont subi au premier mois un traitement par 2 comprimés par jour pendant 20 jours, et le mois suivant 1 comprimé par jour pendant 20 jours.

- 3 traitements ont été entrepris, dès le départ, par un traitement à la dose de 1 comprimé par jour pendant 20 jours.

Durée :

17 traitements ont été continués plus de 3 mois.

Six observations ont fait l'objet d'une politique de réduction des doses en prescrivant la dose de 2 comprimés par jour, mais pendant 20 jours, 18 jours, 16 jours, etc...

- Modes d'administration

Il est toujours le même, c'est-à-dire oral.

Lorsqu'il y a 2 comprimés par jour à prendre, ils sont prescrits : un le matin et l'autre le soir. Lorsqu'il y en a un, c'est celui du soir qui est prescrit.

Nous n'avons retenu aucune précaution particulière, si ce n'est qu'en raison de la présence de Tranxène dans les comprimés, nous avons conseillé aux malades de juger d'abord de l'effet sur la vigilance avant de prendre le comprimé du matin, si elles étaient obligées de faire un effort important, intellectuel ou physique, et en particulier si elles étaient obligées de conduire.

Ceci s'est d'ailleurs révélé inutile car il n'y a pas eu, nous le reverrons plus loin, de trouble important de la vigilance.

D - Médications associées

Il n'y a pas eu, dans la règle, de médications associées

Nous devons noter qu'une malade [obs. 45] a continué à prendre le soir des traitements barbituriques dans le but de faciliter son sommeil, et elle n'a pas noté de modifications très importantes. On aurait pu en effet s'attendre à ce qu'il y ait une sensibilisation de l'effet hypnogène de ces produits par le Tranxène.

Une autre malade a continué à prendre le Tranxène qu'elle prenait auparavant ou un euphorisant (Séresta) et elle n'a pas non plus noté qu'il y ait de sensibilisation, ni qu'il y ait de surdosage.

*

* *

II - RESULTATS

A - Critères d'appréciation et cotation des résultats

Les malades que nous avions traitées présentaient des bouffées de chaleur, le plus souvent intenses et fréquentes. Nous avons demandé à ces malades de noter le nombre de bouffées de chaleur avant et après traitement.

Elles présentaient souvent des signes associés . palpitations, étouffements, angoisses et céphalées. Nous leur avons demandé aussi de tenir rigoureusement à jour les observations de ces manifestations.

Elles présentaient enfin des signes gynécologiques qui n'étaient pas constants, à type de dyspareunie et de frigidité.

Nous avons admis comme un excellent résultat, la disparition de tous les symptômes et nous avons admis aussi qu'il devait y avoir une reprise lente ou nulle à la fin du traitement.

Nous avons admis comme très bons les résultats où par exemple les bouffées de chaleur

avaient été atténuées d'une manière très importante, mais sans disparaître. Egalement les résultats où les signes associés avaient été atténués sans toutefois disparaître.

Nous avons admis comme assez bons ou moyens, les résultats où deux des grands groupes de signes avaient complètement régressé.

Nous avons enfin admis comme des échecs, ceux où l'un ou l'autre des groupes de symptômes demeurait absolument permanent et avait même une fois fait l'objet d'une aggravation.

B - Résultats globaux

Ils sont les suivants :

- 28 résultats excellents, soit 56 %,
- 12 très bons résultats, soit 24 %,
- 6 résultats assez bons ou moyens, soit 12 %
- 4 échecs, soit 8 %.

C - Analyse des résultats

En fonction des indications :

Les indications ayant été précisées, nous n'y reviendrons pas.

En fonction des symptômes visés :

- Les plus fréquents étaient les bouffées de chaleur. Elles ont disparu chez 35 malades, soit 70 %. Elles ont été atténuées chez 11 malades, soit 22 %. Elles ont persisté chez 4 malades, soit 8 %

- Les signes associés aux bouffées de chaleur : angoisses, palpitations, vertiges, céphalées, etc... ont disparu chez 24 malades.

Ces signes ont été atténués chez 7 malades.

Ils ont par contre persisté et sont restés inchangés chez 6 malades.

Retenons que 13 malades de notre série ne présentaient aucun de ces signes associés au départ.

Il nous paraît important de retenir les observations où l'angoisse, importante au départ, a cédé.

Il nous paraît plus important encore de retenir les observations ou les céphalées, vraiment importantes et très désagréables, ont disparu pendant le traitement.

La frigidité et la dyspareunie qui vont le plus souvent de pair (la sécheresse vaginale pouvant expliquer la dyspareunie, elle-même conditionnant la frigidité) ont été réduites chez 8 de nos malades.

Elles ont été par contre inchangées ou aggravées dans 5 cas.

En fonction des traitements antérieurs :

Nous avons réparti nos malades en deux grands groupes, selon que celles-ci aient reçu ou non un traitement avant la prescription de FC-34-aA.

Nous avons essayer de cerner le problème de plus près et de déterminer le délai optimum de prescription du FC-34-aA après installation de la ménopause.

C'est ainsi que nous avons subdivisé chacun de ces groupes en 4 groupes secondaires.

Nous avons ainsi 8 groupes, déterminés

en fonction de la date de la ménopause, que nous exposons dans le tableau suivant :

	TRAITEMENT DEPUIS L'INSTALLATION DE LA MENOPAUSE			
	TRES PRECOCE moins de 6 mois	PRECOCE 6 mois à 1 an	TARDIF 1 ans à 3 ans	TRES TARDIF au-delà de 3 ans
AVEC TRAITEMENT ANTERIEUR	Excellent : Obs. 6, 13, 47, 35. Très bon : Obs. 30.	Excellent : Obs. 15.	Excellent : Obs. 7, 12, 23, 26. Très bon : Obs. 5, 16. Bon : Obs. 31. Moyen : Obs. 4.	Excellent : Obs. 1, 24, 27, 33, 41, 45. Très bon : Obs. 3, 14, 18, 32, 36. Bon : Obs. 9, 43. Echec : Obs. 8, 11, 34, 37.
SANS TRAITEMENT ANTERIEUR	Excellent : Obs. 10, 21, 28, 39, 40, 42, 48, 50 Très bon : Obs. 2, 38 Bon : Obs. 20, 22.	Excellent : Obs. 17, 29, 49. Très bon : Obs. 25.	Excellent : Obs. 19.	Excellent : Obs. 46. Très bon : Obs. 44.

Il ressort de ce tableau que tous les échecs sont dans le même groupe (traitement tardif), où le traitement que nous avons entrepris visait à remplacer les traitements qui donnaient, soit des résultats mauvais (et on n'a pas fait mieux), soit des résultats relativement favorables, et la malade ayant le

plus souvent confiance dans son ancien médicament n'était pas très tentée de changer.

Il nous paraît important, mais cela est une certaine évidence, de dire que les résultats sont meilleurs lorsque la castration et la ménopause sont traitées précocement. Il ne semble pas qu'il y ait de différence entre le groupe de traitement précoce déjà traité par un autre procédé et le groupe de traitement précoce n'ayant jamais, jusqu'à ce jour, reçu de traitement dirigé dans ce sens.

Mais dans les deux cas, les résultats se situent dans la catégorie des bons, de très bons et le plus souvent des excellents.

En fonction de la posologie utilisée :

La posologie nous a paru intéressante à retenir. Nous avons essayé des traitements à la dose de 1 comprimé par jour pendant 20 jours, en obtenant généralement des résultats assez moyens.

Ils ont toutefois été bons (deux cas), très bons (un cas) et excellents (un cas).

Mais devant l'intensité des phénomènes, nous avons généralement prescrit un traitement de 2 comprimés par jour pendant le premier mois, avec réduction au deuxième mois.

Ceci nous a donné les résultats les plus intéressants.

En fonction de la durée du traitement :

Nous l'avons généralement prescrit pour une période de 2 mois. Nous avons ensuite tenté une politique générale de réduction des doses, en passant à la dose de 1 comprimé 20 jours par mois, puis si possible à 1 comprimé 18 jours, puis 16 jours, etc...

Plusieurs de nos malades n'ont pas été satisfaites de cette réduction des doses et l'observation N° 50 nous paraît, dans ce domaine, particulièrement intéressante :

La malade nous a en effet déclaré qu'elle avait parfaitement observé qu'en prenant 2 comprimés par jour 15 jours par mois, elle était améliorée d'une manière très importante, puisque les signes disparaissaient, mais que les bouffées de chaleur reprenaient rapidement après la fin du traitement. A l'inverse ,

traitement à la dose de 2 comprimés par jour pendant 20 jours, l'amélioration qui suivait était de plus longue durée, jusqu'à 6 à 7 semaines.

Il s'agissait, chez cette malade, d'un problème relativement aigu, chez une femme jeune qui avait été castrée très tôt et in nous semble donc que ce fait doit être retenu.

Nous avons donc abandonné cette politique de réduction de chaque série, et nous en sommes arrivés à la notion d'espacement des séries de traitement.

Le plus grand nombre de nos malades a été amélioré immédiatement, mais les troubles sont réapparus à l'arrêt du traitement, et le traitement a dû être repris.

Toutefois, 6 de nos malades ont arrêté complètement le traitement après les deux mois et n'ont pas vu réapparaître de tels malaises.

D - Commentaires

L'hypothèse de départ concernant ce médicament nous avait parue fondée puisque le FC-34-aA associe un anxiolytique à un oestro-

gène faiblement actif.

Les indications du produit nous paraissent donc être celles des troubles de la ménopause, en particulier des troubles subjectifs, si fréquents et si désagréables.

Sur le mode mineur, il s'agissait de bouffées de chaleur peu fréquentes, mais nous savons qu'elles peuvent s'accompagner de signes beaucoup plus désagréables, palpitations, étouffements, angoisses, céphalées. On sait aussi combien les bouffées de chaleur, par leur répétition fréquente, peuvent devenir une véritable infirmité.

Il y a donc là une bonne indication pour le produit.

Sans vouloir nous étendre sur les succès, nous citerons 5 observations ayant donné des résultats classés comme excellents, très bons, bons, moyens.

OBSERVATION N° 1 : Madame TRO... 39 ans.

Antécédents :

La malade a été normalement réglée à partir de 13 ans. Mariée à 21 ans, elle a eu 2 enfants.

Dernier accouchement en 1956. Une fausse couche en 1964.

Au mois d'avril 1969, elle a été opérée en dehors du Service : hystérectomie sub-totale pour fibrome utérin. Cette intervention semble avoir été justifiée par des ménométrorragies importantes.

Il n'y a rien d'autre à retenir.

- Examen :

La malade consulte au mois de Mai 1972 pour des bouffées de chaleur avec palpitations et angoisses.

Elle a été traitée préalablement à notre examen, par des implants oestro-progestatifs qui ont été répétés annuellement (3 fois). Le dernier datant d'un an, Madame TRO... vient demander une nouvelle implantation.

Les bouffées de chaleur sont relativement peu fréquentes : 3 à 4 par jour. Il s'y ajoute des palpitations avec des crises d'angoisse et des migraines importantes cédant après vomissement.

- Traitement :

Le premier traitement par le FC-34-aA est entrepris à la dose de 2 comprimés par jour : un matin et soir, et il est poursuivi pendant 2 mois.

Ce premier traitement donne une importante amélioration. Les bouffées de chaleur ont diminué sans toutefois disparaître complètement. Par contre, les palpitations, les sensations d'angoisse et aussi les migraines, ont cédé.

Cette malade est revue en l'absence du Professeur POULHES par une de ses assistantes. N'ayant pas de FC-34-aA à sa disposition, elle lui prescrit de l'Equigyne.

Les signes fonctionnels, et en particulier les sensations d'angoisse et les palpitations, reprennent. Ils s'accompagnent de troubles digestifs avec des nausées.

La fois suivante, cette malade revient à la consultation et un nouveau traitement est immédiatement prescrit.

Il est suivi pendant 2 mois à la dose de 1 comprimé par jour. Il donne une très importante amèlioration.

- Contrôle biologique :

Il ne montre qu'une augmentation modérée de la bilirubinémie, de 3 à 5,20 mg/l.

- Tolérance :

Excellente du point de vue clinique et biologique. L'activité de la malade a été normale pendant tout le traitement.

Du point de vue biologique, il faut retenir une légère élévation de la bilirubinémie.

- Conclusion :

Excellent résultat chez une malde habituée à des implants.

Le traitement a apporté une amélioration jusqu'à disparition, pendant les deux premiers mois. Faute de produit, un traitement de remplacement à l'Equigyne n'a pas donné de résultat comparable.

Le nouveau traitement, par contre, a été efficace à la dose d'un comprimé par jour.

OBSERVATION N° 35 : Madame MAS... Paule 47 ans.

- Antécédents :

La malade est réglée à l'âge de 12 ans. Mariée à 18 ans, elle a eu 3 enfants.

Elle présentait un fibrome à noyaux multiples connu depuis 1967 et qui était bien toléré.

Mais en 1972, il donne des ménométrorragies et une hystérectomie est pratiquée.

- Examen :

Les bouffées de chaleur apparaissent très rapidement après l'hystérectomie. Elles sont intenses, fréquentes : tous les quarts d'heure, jour et nuit.

L'Halopéridol à faibles doses (VIII gouttes par jour), prescrit en raison d'un certain état anxieux, n'a pas eu d'effet.

- Traitement :

Un traitement par le FC-34-aA, à la dose de 2 comprimés par jour pendant 20 jours, est entrepris.

Les bouffées de chaleur sont réduites, les signes d'accompagnement : inquiétude, émovité, disparaissent de la même manière.

On essaie de réduire les doses à 1 comprimé par jour. Les bouffées de chaleur réapparaissent modérément et les signes d'accompagnement sont mieux réduits.

4 à 5 jours après l'arrêt du traitement, les bouffées de chaleur reprennent, mais sur un mode beaucoup plus modéré.

- Contrôle biologique :

La formule sanguine met en évidence, après le traitement, une lymphocytose à 65 % et une augmentation de la bilirubinémie de 1,3 mg à 4,9 mg.

- Tolérance :

Elle est excellente.

Une lymphocytose apparue au deuxième examen est restée inexpliquée.

- Conclusion :

Excellent résultat à la dose de 2 comprimés par jour pendant 20 jours. Mais les bouffées de chaleur et les signes associés reprennent à l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 18 : Madame BAS... Odette 48 ans

- Antécédents :

La malade est réglée à l'âge de 12 ans. Mariée à 23 ans, elle a eu un enfant en 1947.

Opérée d'une ovariectomie droite à l'âge de 19 ans. Opérée d'un volumineux fibrome en 1968. Les suites opératoires sont normales mais elle présente rapidement des bouffées de chaleur intenses.

- Examen :

Un dosage de F.S.H. était normal : 25 U.S./24 h.

Plusieurs traitements ont été entrepris : traitement avec des oestrogènes (Cycladiène, Trioestrine, Climatérine, Cyclofénil). Les uns et les autres ont été sans résultat.

A plusieurs reprises, des poussées de congestions mammaires ont accompagné le traitement oestrogénique.

En Décembre 1972, la malade présente un minimun de 20 bouffées de chaleur par jour avec un maximum nocturne. Ces bouffées se produisent par décharge. Il y a des sensations d'étouffement peu fréquentes. Des angoisses per-

manentes et aussi des céphalées.

- Traitement :

Le traitement à la dose de 2 comprimés par jour pendant 20 jours donne un heureux résultat.

Durant les mois suivants, un essai de réduction de traitement à la dose de 1 comprimé est tenté et il est sans succès.

Récemment, le traitement a dû être interrompu à l'occasion d'une poussée mammaire importante. Cette malade présentait des poussées de mastodynie relativement fréquentes qui avaient été exacerbées par les traitements oestrogéniques dernièrement pratiqués.

Du point de vue général, il y a une amélioration très importante avec disparition des phénomènes d'angoisse et des céphalées.

- Contrôle biologique :

Il ne montre aucune modification des constantes biologiques au cours du traitement.

- Tolérance :

La tolérance biologique est bonne.

On note l'apparition d'une poussée de mastodynie semblable à celle qui est déjà apparue avec des traitements oestrogènes plus fortement dosés.

- Conclusion :

Très bon résultat, là où le traitement oestrogénique fort avait échoué. Mais on ne peut pas réduire les doses au dessous de 2 comprimés pendant 20 jours.

La régression des signes généraux : angoisse, céphalées, est très nette.

OBSERVATION N° 22 : Madame SEN... Ginette 49 ans.

- Antécédents :

La malade a eu 3 enfants.

Opérée en Janvier 1972 pour un fibrome à noyaux multiples : hystérectomie totale. Elle a des troubles veineux très importants.

- Examen :

Les bouffées de chaleur sont signalées au mois d'Avril. Elles sont au nombre de 6 par jour environ et ont un maximun nocturne.

Elles sont particulièrement gênantes et donnent quelques vertiges. La malade les met sur le compte des anti-coagulants qui avaient été poursuivis en raison de complications veineuses.

Il existe aussi des céphalées.

- Traitement :

Pendant le traitement par le FC-34-aA, des nausées importantes amènent à réduire les doses. On passe de 2 comprimés à 1 comprimé par jour et les bouffées de chaleur réapparaissent.

On essaie à la dose de 2 comprimés un jour, 1 comprimé 1 jour. Les bouffées de chaleur cèdent.

Au mois de Mars, la malade est vue à nouveau et il n'y a plus de bouffées de chaleur. Par contre, les vertiges persistent et il n'a pas été possible de revenir à la dose de 1 comprimé.

Il faut retenir chez cette malade l'existence d'une bilirubinémie qui est élevée au départ à 14 mg et qui est encore à 9 mg à la fin du traitement.

- Tolérance :

Elle est bonne du point de vue biologique, mais à la dose de 2 comprimés par jour, les nausées désagréables apparaissent.

- Conclusion :

Bon résultat sur les bouffées de chaleur, à la dose de 2 comprimés par jour, ou à la dose de 2 comprimés un jour, 1 comprimé un jour. La dose de 1 comprimé par jour ne suffit pas.

OBSERVATION N° 4 : Madame PUJ... 55 ans

- Antécédents :

La malade est réglée à l'âge de 13 ans.

Mariée à 20 ans, elle a eu 2 enfants.

Ses dernières règles datent du mois d'Avril 1971. Cet arrêt a été précédé d'irrégularité menstruelles et de bouffées de chaleur. On note une obésité modérée.

- Examen :

Un traitement antérieur a été prescrit à l'Ondogyne et avait donné un résultat insuffisant.

Les bouffées de chaleur, au nombre de 12 par jour sont accompagnées de sensations d'étouffement et d'angoisse.

- Traitement :

Un traitement est prescrit à la dose de 2 comprimés par jour pendant 20 jours au mois de Novembre.

On constate l'existence de poussées paroxystiques avec fréquence très grande de bouffées de chaleur groupées en une heure. Puis il y a une diminution progressive.

Le traitement à la dose de 1 comprimé par jour, prescrit le mois suivant, s'avère insuffissant.

On reprend donc à la dose de 2 comprimés par jour pendant 20 jours et on obtient une bonne amélioration.

La malade demande à maintenir ce traitement. Elle a pourtant signalé une sensation de fatigabilité pendant la première période du traitement.

- Tolérance :

La tolérance est bonne tant au point de vue clinique que biologique.

Il faut noter une certaine fatigabilité au premier traitement.

- Conclusion :

Résultat moyen.

Il est toujours difficile d'interpréter les échecs.

4 observations d'échecs ont été constatées cliniquement.

L'OBSERVATION N° 8 n'est pas tellement un échec sur les bouffées de chaleur qui avaient cessé, mais elle est par contre un échec sur le plan des signes associés, avec en particulier des signes d'angoisse et de tachycardie qui s'étaient aggravés. Il nous semble y avoir là une discordance car, parallèlement, cette malade se plaignait d'une fatigabilité et d'une certaine somnolence.

Mademoiselle JAL... 53 ans.

- Antécédents :

La malade est normalement réglée à

l'âge de 12 ans et jusqu'en 1969, c'est-à-dire jusqu'à l'âge de 41 ans.

Elle n'est pas mariée et elle n'a pas eu de vie sexuelle.

On retient dans ces antécédents, uniquement une dystonie, mais qui est importante.

- Examen :

Les troubles ont commencé au moment où les règles sont devenues irrégulières en 1969. Elle a eu des bouffées de chaleur qui sont allées en augmentant.

La prescription d'Ondogyne n'a pas apporté d'amélioration nette.

Au moment du traitement, il existe 8 à 10 bouffées de chaleur par jour, plus une dizaine de bouffées de chaleur nocturnes. Des crises de palpitations importantes déterminent une angoisse.

- Traitement :

Le traitement est entrepris à la dose de 2 comprimés par jour pendant 20 jours. Il donne un heureux résultat, les bouffées de chaleur cèdent assez rapidement et les angoisses disparaissent. Mais une somnolence impor-

tante apparaît. Elle gêne assez considérablement la malade dans son travail qui semble assez important, et elle se sent très inadaptée.

De sa propre initiative, la malade a diminué les doses et elle a cherché à éviter cette somnolence. Mais à la dose d'un comprimé par jour, les bouffées de chaleur sont réapparues avec intensité.

On reprend le traitement à la dose d'un comprimé par jour, un jour sur deux et 2 comprimés par jour, un jour sur deux.

Pendant le traitement, les bouffées de chaleur sont atténuées. A l'arrêt du traitement les palpitations reprennent de plus belle et la malade se plaint toujours de la persistance de la somnolence.

Après qu'un traitement à 1 comprimé par jour pendant 20 jours ait été essayé, la malade se plaignait toujours de bouffées de chaleur (3 à 4 par jour).

Elle accuse la thérapeutique de lui accroître sa somnolence et on arrête le traitement.

Il s'agit donc d'un échec, en ce qui concerne les bouffées de chaleur et les palpitations post-ménopausiques.

Il faut toutefois retenir le caractère très dystonique de cette malade et les angoisses permanentes qu'elle éprouve à assurer un travail qui, dit-elle, devient chaque jour de plus en plus difficile (elle est Chef du Personnel).

- Tolérance :

Bonne. Il existe une somnolence. Les constantes biologiques n'ont pas varié.

- Conclusion :

Echec.

L'OBSERVATION N° 11 est un échec chez une malade de 48 ans, opérée 4 ans auparavant, qui avait déjà eu plusieurs traitements par des produits à type veineux, mais aussi du Cyclofénil et de l'Abufène, et aucun de ces produits n'avait donné la moindre amélioration. Dès la prise du médicament, les bouffées de chaleur ont été aggravées, ainsi que les sensations d'angoisse.

Cette malade n'a pas continué son traitement. Il nous paraît, là, être en présence d'un cas difficile où, probablement, les phénomènes psychiques sont prédominants.

Madame PRI... 48 ans.

- Antécédents :

La malade a été réglée à l'âge de 13 ans.

Mariée à 22 ans, elle a eu deux enfants, l'un en 1947 et l'autre en 1950. Pas de fausse-couche.

En 1969, elle a présenté des métrorragies et elle a subi, en dehors de nous, une hystérectomie totale.

Les bouffées de chaleur ont été brutales, très intenses et très répétées.

Traitée par Ondogyne, Abufène et toniques veineux, sans résultat.

- Examen :

Au moment de la consultation, en Février 1973, il y a une bouffée de chaleur toutes les heures. Ces bouffées sont brutales mais assez lentes à disparaître.

- Traitement :

Un traitement à 2 comprimés par jour est entrepris. Il est suivi pendant 15 jours par la malade.

Un traitement hormonal par voie injectable (Androtardyl-Oestradiol) n'a lui non

plus obtenu aucune amélioration.

- Contrôle biologique :

Le bilan biologique paraissait normal et n'a pas été refait après l'arrêt du traitement.

- Tolérance :

Elle ne peut pas être jugée.

- Conclusion :

Echec. Arrêt rapide du traitement.

L'OBSERVATION N° 34 est une malade de 52 ans qui avait eu une ménopause naturelle, 6 ans auparavant, elle avait été traitée par des sédatifs qui avaient donné une petite amélioration. La Trioestrine avait donné une amélioration certaine, mais on avait abandonné ce traitement en raison de l'apparition d'une pilosité.

Le traitement est ici totalement sans effet sur les bouffées de chaleur et elle a de plus une mastodynie, ce qui nous fait abandonner le traitement, mais au terme des deux mois.

- Antécédents :

La malade est réglée à 17 ans. Elle a eu un enfant.

Elle présente depuis longtemps des céphalées, une fatigabilité et un mauvais état général.

En 1964, elle a présenté des irrégularités de règles. Un cycle artificiel est prescrit. Il est efficace. Les règles se régularisent jusqu'à 1965. Une aménorrhée s'installe et est ensuite suivie de métrorragies.

- Examen :

L'examen gynécologique complet est négatif.

Il existe des bouffées de chaleur fréquentes dans le cadre général d'une dystonie.

Un traitement par la Trioestrine et le Centralgol est prescrit par son Médecin traitant. Il donne un heureux effet, mais on constate une augmentation de la pilosité.

- Traitement :

Un traitement par le FC-34-aA, à la dose de 2 comprimés par jour pendant 20 jours, est prescrit.

La malade suit ce traitement pendant 2 mois, bien qu'elle n'éprouve aucune amélioration.

Un essai pendant 20 jours à la dose de 1 comprimé par jour, donne aussi un mauvais résultat.

- Tolérance :

Bonne tolérance.

On doit retenir l'existence d'une mastodynie modérée qui ne paraît d'ailleurs pas être influencée par le traitement.

- Conclusion :

Echec. Les bouffées de chaleur, les palpitations et les manifestations d'angoisse ne sont pas modifiées.

L'analyse de cet échec est difficile. Il semble en fait qu'il se soit agit plutôt d'un trouble psychique que d'un trouble de la ménopause.

L'OBSERVATION N° 37 concerne une malade de 52 ans; opérée 4 ans auparavant, chez qui le Cyclofénil avait donné une petite amélioration.

Il y a là un échec avec des bouffées de chaleur fréquentes et avec une frigidité

intense qui reste inchangée.

Madame LAL... Juliette - 52 ans.

- Antécédents :

La malade est réglée à 14 ans et demi. Mariée à 22 ans, elle a eu 2 enfants.

Hystérectomie pour fibrome en 1968.

- Examen :

Les bouffées de chaleur sont apparues presque immédiatement après l'intervention.

Un traitement à l'Ondogyne n'avait pas donné de résultat. Un traitement avait été reporté à plus tard en raison de l'existence d'une tumeur du sein qui avait été traitée récemment par cobalthérapie.

Il existe à ce moment-là des bouffées de chaleur, 5 environ par jour plus 3 nocturnes, avec des palpitations, des sensations d'étouffement et une frigidité.

Il n'y a pas de signes locaux d'atrophie vulvaire.

- Traitement :

Aux mois de Novembre et Décembre

1972, on entreprend le traitement par le FC-34-aA. Il est suivi à la dose de 2 comprimés par jour pendant 20 jours.

Ce traitement est un échec. Il n'y a pas de cessation des bouffées de chaleur, la frigidité n'est pas modifiée.

Entre temps, une crise de coliques néphrétiques s'est produite.

Un traitement à la dose de 1 comprimé par jour pendant 20 jours est essayé et il donne le même résultat.

- Tolérance :

Très bonne du point de vue clinique et biologique.

- Conclusion :

Echec d'un traitement de 2 mois, à la fois sur les bouffées de chaleur et sur la frigidité.

Si nous ne trouvons pas de cause à ces échecs, du moins avons-nous constaté qu'ils étaient peu fréquents.

*
* *

III - TOLERANCE

A - Tolérance clinique :

Appréciation globale des effets secondaires :

Les effets secondaires ont été peu fréquents. C'est seulement dans 13 observations que nous relevons de tels éléments.

Ils représentent donc un chiffre assez restreint et la plupart restent mineurs.

Importance des effets secondaires :

Comme nous venons de le dire, ils sont mineurs.

Deux traitements ont été toutefois arrêtés avant leur terme.

OBSERVATION N° 11 : la malade éprouvant très vite une sensation d'échec du traitement, l'interrompt de sa propre initiative (cf plus haut).

OBSERVATION N° 20 : Madame BER... Gisèle - 52 ans.

- Antécédents :

La malade est réglée à l'âge de 12 ans.

Mariée à 20 ans, elle a eu une enfant.

Elle a été opérée en Octobre 1972 pour un adéno-carcinome de l'endomètre in situ.

Très rapidement, elle a présenté des bouffées de chaleur assez importantes.

- Examen :

La malade présentait des bouffées de chaleur (4 par jour environ), accompagnées de palpitations fréquentes et d'angoisse.

Il existe une atrophie vulvaire engendrant une dyspareunie.

- Traitement :

Le traitement par le FC-34-aA est entrepris aux mois de Décembre et Janvier, à la dose de 1 comprimé par jour pendant 20 jours.

Les bouffées de chaleur cèdent rapidement, mais elles reprennent avec une pcussée d'exacerbation, jusqu'à 15 jours.

Au mois de Janvier, le traitement est remonté à 2 comprimés par jour et il donne alors une très importante amélioration avec régression complète des bouffées de chaleur, disparition des angoisses, disparition

des céphalées.

On note toutefois une petite tension douloureuse du sein gauche et devant cette poussée, son Médecin traitant refuse de lui laisser poursuivre le traitement par le FC-34-aA et place alors la malade sous un traitement à l'Ondogyne.

Du point de vue général, la tension artérielle qui était à 17/9 au départ a été reprise à 15/7.

- Tolérance :

La tolérance ne peut être valablement jugée en raison du peu de durée de l'observation.

Elle semble avoir été bonne au point de vue clinique et biologique.

- Conclusion :

Bon résultat sur les bouffées de chaleur à la dose de 2 comprimés. Effet positif sur la dyspareunie.

Le traitement a été arrêté par son médecin traitant, devant une poussée de mastodynie.

Effets_secondaires_par_appareil :

Les_premiers concernent des manifestations que l'on pourrait appeler "neurologiques".

En raison de l'existence dans le produit d'un anxiolytique, une attention particulière a été portée à l'observation de ces phénomènes.

- Nous relevons d'abord un énervement avec une certaine instabilité du comportement. Ceci est resté inexpliqué.

- 5 malades ont accusé une certaine somnolence.

Il faut retenir que nous les avions averties, ainsi que toutes les malades, et que c'est seulement dans 5 cas que la réponse a été positive. Encore, a-t'elle été fort modérée puisqu'il n'y a eu ni modification des doses, ni modification des prises matin et soir.

Cette atteinte de la vigilance a donc été extrêmement réduite. Seule la malade de l'observation N° 40 l'a qualifiée de désagréable et de gênante pour son travail.

OBSERVATION N° 40 : Madame MAZ... Simone
47 ans.

- Antécédents :

La malade est réglée à l'âge de 11 ans. Mariée à 23 ans, elle a eu 4 enfants. Aucun antécédent à retenir.

- Examen :

La malade a été régulièrement réglée durant l'année 1971 et a présenté au mois de Mai des bouffées de chaleur très intenses.

Ces bouffées de chaleur sont relativement peu nombreuses : 5 à 6 par jour. Certaines d'entre elles sont suffisamment violentes pour déterminer un réveil nocturne.

Il n'y a pas de palpitations, ni de sensation d'étouffement, ni d'angoisse. Des céphalées bi-temporales sont accrues depuis quelques temps.

- Traitement :

Un traitement par le FC-34-aA est prescrit, à la dose de 1 comprimé par jour, du 15 Janvier au 5 Février, puis du 15 Février au 5 Mars.

Il donne un très bon résultat, sans

toutefois faire disparaître complètement les bouffées de chaleur.

La malade se plaint de bouffées de chaleur vespérales.

Si le traitement est à peu près efficace, il donne par contre une somnolence qui détermine une gêne assez importante.

Le traitement est alors raccourci jusqu'à une série de 1 comprimé par jour pendant 15 jours.

Le résultat est favorable.

- Contrôle biologique :

Cette malade présentait avant le traitement une lipémie à 6,30 g/l et une bilirubinémie à 11 mg.

Le bilan pratiqué en fin de traitement montre une lipémie à 5,90 g/l et une bilirubinémie inchangée.

- Tolérance :

La tolérance biologique est bonne malgré une bilirubinémie et une lipémie élevées au départ.

Par contre la somnolence est désagréable.

- Conclusion :

Excellent résultat sur les bouffées de chaleur, intenses mais peu fréquentes, et sur les céphalées.

- 1 malade s'est plainte d'une fatigabilité. Ce fut un échec et le traitement, suivi jusqu'à son terme, n'a pas été renouvelé.

Un deuxième groupe d'effets secondaires pourrait correspondre à des manifestations d'intolérance des oestrogènes.

- On retient, dans une observation, que la malade se plaint d'une pesanteur des membres inférieurs, mais la relation ne paraît pas établie.

- Dans 3 observations, les malades accusent une poussée mammaire de type mastosique. Il faut retenir que toutes les trois avaient déjà eu des manifestations de ce genre et que les traitements d'oestrogènes forts, pratiqués chez elles, avaient donné des signes beaucoup plus importants.

- A l'inverse de ces 3 observations, dans 2 autres observations il existe une mastose ancienne et il n'y a eu aucune recrudescence pendant le traitement.

- Dans 3 observations, on note l'existence

de nausées qui ont d'ailleurs cessé au bout de quelques jours. Le traitement a pu être continué. Dans l'observation N° 22 des vertiges assez importants avaient résisté au traitement. Dans 1 cas, les autres signes associés aux bouffées de chaleur avaient par contre été réduits.

- Enfin, 3 malades ont accusé une reprise d'un écoulement vaginal.

Il s'est agi de leucorrhées peu abondantes, non irritantes, d'aspect assez banal, mais qui ont surpris ces malades. Toutes les trois avaient subi une castration, l'une 5 ans auparavant, l'autre 2 ans et demi avant et l'autre 4 ans et demi avant. Elles avaient "perdu l'habitude" de ces manifestations génitales.

Il ne s'est pas agi d'une manifestation infectieuse et on doit interpréter ces leucorrhées comme une reprise de la trophicité vaginale normale. Ceci cadrant d'ailleurs avec l'amélioration de la frigidité et de la dyspareunie.

C'est le cas par exemple de
l'OBSERVATION N° 33

Mademoiselle BER... Madeleine - 34 ans -

- Antécédents :

La malade est réglée à l'âge de 14 ans. Elle n'a pas eu de relation sexuelle.

Opérée d'un cancer du sein à 28 ans par tumorectomie suivie de cobalt.

Une ovariectomie a été pratiquée systématiquement.

- Examen :

La malade présente des bouffées de chaleur très intenses et très fréquentes, avec étouffement et angoisse.

Mais en raison du diagnostic initial et de l'inquiétude de la malade, tout traitement hormonal a été évité pendant une période de 5 ans.

Seul le Centralgol a été prescrit, mais sans succès.

- Traitement :

Un traitement par le FC-34-aA, à la dose de 2 comprimés par jour pendant 20 jours est prescrit.

Il n'est pas suivi par la malade en raison d'un résultat biologique très perturbé.

(bilirubinémie élevée à 19 mg).

Après que les tests biologiques soient normalisés le traitement est alors suivi. Il donne un très heureux effet sur les bouffées de chaleur.

Toutefois, à l'arrêt du traitement il y a une reprise assez rapide.

Un traitement est repris à la dose de 2 comprimés par jour pendant 20 jours et il donne le même heureux résultat.

On doit noter la reprise des manifestations d'étouffement et d'angoisse, en même temps que la reprise des bouffées de chaleur à l'arrêt du traitement.

Pendant le traitement, il convient de noter une reprise des leucorrhées.

- Contrôle biologique :

Aucune modification biologique n'est engendrée par le traitement. En particulier il n'y a pas eu de nouvelle augmentation de la bilirubinémie.

- Tolérance :

Elle a été très bonne, malgré une bilirubinémie élevée au départ qui a fait retarder

le début du traitement.

On doit noter la reprise des leucorrhées chez un malade ovariectomisée 5 ans auparavant.

- Conclusion :

Excellent résultat sur les bouffées de chaleur.

En dehors de ces manifestations qui ont été , répétons-le, toujours mineures, il n'y a eu aucun effet secondaire.

Analyse des effets secondaires :

Aucune de ces manifestations n'a été accrue par un traitement prolongé sur plusieurs mois. A l'opposé, les nausées signalées au début ont généralement régressé.

Dans l'observation N° 15 où une période de nervosité exagérée s'était produite, le traitement a été selon initiative du médecin traitant, continue par du Tranxène seul. L'énervement a cessé sans pour autant faire disparaître les bouffées de chaleur qui n'ont cédé qu'au FC-34-aA.

OBSERVATION N° 15 : Madame FOU... Thérèse 54 ans.

- Antécédents :

La malade est normalement réglée à l'âge

de 13 ans. Mariée à 26 ans, elle a eu un enfant en 1950. Aucun antécédent à retenir du point de vue génital.

La malade est suivie depuis longtemps pour des troubles digestifs. Elle a été examinée d'une manière approfondie pour l'existence d'une tumeur mobile de l'abdomen. Les recherches effectuées ont conclu à l'existence vraisemblable d'une colite spasmodique.

- Examen :

La malade se plaint de bouffées de chaleur très intenses apparues peu après les dernières règles qui remontent en Juin 1972. Un traitement par de l'Abufène a été sans effet.

Au moment de la consultation, les bouffées de chaleur sont au moins au nombre de 20 par jour. Il y a une sensation d'étouffement, une angoisse considérable et une dyspareunie.

- Traitement :

Le traitement par le FC-34-aA est entrepris au mois d'Octobre, à la dose de 2 comprimés par jour et au mois de Novembre à la dose de 1 comprimé par jour pendant 20 jours.

Les bouffées de chaleur disparaissent lentement et progressivement mais l'amélioration est certaine.

Le traitement est poursuivi pendant les mois de Décembre et de Janvier à la dose de 1 comprimé par jour. La malade est revue en Février.

Au début de chaque traitement, elle a encore des bouffées de chaleur durant 4 à 5 jours puis l'accalmie se produit et persiste jusqu'à la fin du traitement.

Le traitement est alors poursuivi suivant le même schéma.

Il faut noter que la malade, très dystonique, doit continuer à prendre du Tranxène après arrêt du FC-34-aA.

Il existe un très important effet d'amélioration neurologique avec reprise de l'appétit petite reprise de poids, chez une malade très amaigrie et aussi on constate la régression de la dyspareunie. Par contre, il n'y a pas d'altération de la vigilance.

- Contrôle biologique :

Aucune modification des constantes biologiques n'est décelée après le traitement.

- Tolérance :

Très bonne.

- Conclusion :

Excellent résultat chez une malade dystonique, très amaigrie. La régression des bouffées de chaleur est lente et progressive à chaque traitement. Les signes associés : angoisse, dyspareunie, cèdent également.

B - Tolérance biologique :

D'une manière systématique, les examens biologiques ont été demandés au moins avant et après traitement.

Seule l'observation N° 11 n'a eu qu'un bilan de départ car, devant l'échec, le traitement a été interrompu et à la fin du traitement la malade a refusé un deuxième examen.

5 malades ont subi plusieurs examens :

- Observation n° 9 ..... 3 examens en 5 mois
- Observation n° 16 ..... 5 examens en 1 an
- Observation n° 17 ..... 3 examens en 1 an
- Observation n° 20 ..... 3 examens en 5 mois
- Observation n° 33 ..... 3 examens en 8 mois

Ces examens ont compris un hémogramme et une formule leucocytaire Puis l'examen de cons-

tantes biologiques sanguines : azotémie, glycémie, cholestérol total et cholestérol estérifié lipides totaux et bilirubinémie.

Les urines ont été examinées chez toutes nos malades. Jamais nous n'avons noté de modifications.

Les études préliminaires du médicament faisaient état d'une possibilité de modifications hématologiques et d'un petit retentis-dans les fonctions hépatiques.

Nous n'avons rien noté de semblable.

Les chiffres que nous avons constatés ne nous paraissent pas significatifs dans leurs variations.

La formule numération a été peu souvent modifiée. Lorsqu'elle l'a été, ce fut tantôt dans le sens d'une lymphocytose, tantôt dans le sens d'une neutrophilie. Nous n'avons pas noté de leucopénie.

Il en est de même pour les modifications des autres constantes biologiques interrogées.

La cholestérolémie est restée stable.

Seules 3 observations ont montré une légère élévation de la bilirubinémie et encore

dans des chiffres compatibles avec la normale respectivement de 3 à 5,20 mg, de 8,4 à 12 et de 5 à 8 mg.

Deux observations montrent une légère élévation de la lipémie la première malade a vu sa lipémie passer de 8,15 à 14,3, la deuxième de 5,60 à 6,55 g/l.

A l'inverse, on a noté une diminution de la lipémie dans 3 cas, lipémies passant respectivement de 9,08 à 6,30, de 9,30 à 7,60 et de 10,6 à 7,6.

La tolérance biologique nous a donc paru excellente.

C - Commentaires sur la tolérance :

Nous avons considéré la tolérance comme excellente lorsqu'aucun signe n'a pas été signalé par la malade et que les constantes biologiques n'ont pas varié.

La tolérance a été jugée très bonne lorsqu'un signe secondaire, même très mineur, est apparu et lorsqu'une variation des constantes biologiques s'est produite.

La tolérance a été jugée bonne ou assez bonne lorsque ces signes associés on été déclarés gênants.

Elle a enfin été qualifiée de mauvaise si des signes secondaires plus importants ont conduit à arrêter le traitement.

La tolérance a été ainsi jugée :

- Excellente : dans 29 cas, soit 58 %,

- Très bonne : dans 9 cas, soit 18 %,

- Bonne ou assez bonne : dans 9 cas, soit 18 %,

- Mauvaise : dans 1 cas, soit 2 %

- Arrêt du traitement : ne permettant pas de juger de la tolérance, dans 2 cas, soit 4 %.

Nous n'avons donc relevé aucune anomalie importante. Nous ne pensons pas qu'il y ait lieu de recommander des règles particulières de prescription et de surveillance à l'occasion d'un tel traitement.

Ceci était d'ailleurs à prévoir, car les deux composants de ce médicament, oestrone et Tranxène, sont l'un et l'autre bien supportés au point de vue biologique et clinique.

*
* *

IV - C O N C L U S I O N

Nous avons étudié le FC-34-aA et son action thérapeutique sur les troubles fonctionnels de la ménopause.

Le médicamment a généralement été prescrit à la dose de 2 comprimés par jour pendant 20 jours le premier mois, puis à la dose de 1 comprimé par jour les mois suivants.

Si quelques malades ont eu un résultat en deux mois, la plupart ont nécessité la poursuite du traitement à la dose de 1 comprimé par jour pendant 20 jours sur une durée de 3 à 4 mois.

Les indications thérapeutiques du FC-34-aA sont donc les troubles fonctionnels de la ménopause avec au premier plan les bouffées de chaleur. Viennent ensuite les signes associés : angoisse, palpitations, sensation d'étouffement, céphalées de la ménopause. Enfin, le FC-34-aA est actif sur la frigidité et la dyspareunie de la période ménopausique.

L'amélioration clinique de la majorité

des malades traitées a été très nette, au prix, parfois, d'effets secondaires très mineurs. Ces effets secondaires rares ont été à type de diminution modérée de la vigilance et à type d'action oestrogénique avec reprise des leucorrhées et petits signes mammaires.

Il faut noter qu'il n'existe pas de signe de surdosage oestrogénique bien qu'il semble que la liaison sulfo-conjuguée ne puisse pas être détruite et le sulfate d'oestrone peut être métabolisé directement sans hydrolyse hépatique.

Sur le plan biologique, la tolérance du FC-34-aA a été aussi bonne que sur le plan clinique. Nous n'avons noté que des modifications non significatives de l'hémogramme, de la lipémie et de la bilirubinémie qui sont toujours restés dans des valeurs physiologiques et n'ont jamais nécessité l'arrêt du traitement.

Le FC-34-aA représente donc une excellente arme thérapeutique contre les troubles fonctionnels de la ménopause grâce à l'association d'un anxiolytique, le clorazépate dipotassique qui agit sur le facteur cortical

et d'un oestrogène actif par voie buccale, le sulfate d'oestrone, qui corrige la carence oestrogénique.

*

* *

Vu le Président de Thèse,

J. POULHES

Vu et Permis d'imprimer
Toulouse, le 7 juin 1974

Le Président de l'Université
Paul-Sabatier

L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

[1]. - ADAMOPOULOS (D.A.), LORAINE (J.A.), DOVE (G.A.) :
Endocrinological studies in women approaching the menopause.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cmwlth, 78, 62-79 ; 1971.

[2]. - ADAMOPOULOS (D.A.), LORAINE (J.A.), GINSBURG (J.) :
Endocrinological findings in two patients with premature ovarian failure.
Lancet 1, 161-164 ; 1971.

[3]. - AERTGEERTS (J.) :
Influence d'un traitement oestrogène sur la peau de femmes ménopausées ou castrées.
Brux. Méd. n° 3, 215 ; 1972.

[4]. - ALBERT (A.), MENDOZA (D.) :
Daily fluctuation in excretion of follicule simulating and luteinizing hormones by a post menopausal woman.
J. Clin. Endocr. Metabol., 26, 371-373 ; 1966.

[5]. - ALBRIGHT (F.), SMITH (P.H.), RICHARDSON (A.M.) :
Post menopausal osteoporosis ; its clinical features.
J.A.M.A., 116, 2165 ; 1941.

[6]. - ANDREWS (W.C.) :
Estrogens and endometrial carcinoma.
Obstet. Gynec. Survey 16, 747 ; 1961.

[7]. - ARTNER (J.) :
Ostrogentherapie im klimakterium.
Wein. Med. Wschr. 40, 559 ; 1972.

[8]. - BAKKE (J.L.) :
A teaching device to assist active therapeutic intervention in the menopause.
West J. Surg., 71, 241-245 ; 1963.

[9]. - BARLOW (J.J.), EMERSON (K.), SAXENA (B.) :
Estradiol production after ovariectomy for carcinoma of breast : relevance to treatment of menopausal women.
New Engl. J. Med., 280, 633-637 ; 1969.

[10]. - BECLERE (Cl.) :
Les troubes fonctionnels en gynécologie après la ménopause.
Rev. Méd. 337-348 ; 1962.

[11]. - BERNDT, PROCOPE :
Studies on the urinary excretion, biological effects and origin of oestrogens in post menopausal women.
Acta Endocrinol. 60, suppl. 135 ; 1969.

[12]. - BERTAUD (P.), RATTO (H.) :
Complications des oestrogènes pendant la ménopause.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 22, 55-56 ; 1970.

[13]. - BURTON (J.L.), CUNLIFFE (W.J.), SHUSTER (S.) :
Increased sebum excretion in patients with breast cancer.
Brit. Med. J. 1, 665-666 ; 1970.

[14]. - CATTOOR (J.P.), CRABBE (G.), ENGELS (J.A.) :
Utilisation du succinate d'oestriol dans la post-ménopause.
Bruxelles Méd. 50, 303-310 ; 1970.

[15]. - CHEF (R.) :
La fonction stéroïdienne en période ménopausique.
Bruxelles Méd. 50, 699-704 ; 1970.

[16]. - CHEMAMA (R.), JAYLE (M.F.), ENNUYER (A.), BATAINI (P.), DHERMAN (P.) :
Remarques au sujet de quelques malades encore jeunes soumises à l'association gestagène-oestrogène immédiatement après traitement radical de tumeurs malignes du sein.
Bull. Cancer 57, 239-250 ; 1970.

[17]. - COEZY (E.), RUDALI (G.) :
Action d'un contraceptif (Ovulène) sur la carcinogenèse mammaire de souris.
Rev. Europ. Etudes Clin. Biol. 15, 205-209 ; 1970.

[18]. - CROUFER (F.) :
Psychopathologie de la ménopause.
Rev. Méd. Liège ; 23, 621-626 ; 1968.

[18 bis].- DAHINDEN (U.A.), HAUSER (G.A.) :
Erfahrunger mit der Ostrogentherapie des klimakterischen Syndroms.
Revue Thérapeutique 31/8, 188-196 ; 1974.

[19]. - DAVIS (E.), LANZL (L.H.), COX (A.B.) :
Detection, prevention and retardation of menopausal osteoporosis.
Obstet. Gynec. 36, 187-198 ; 1970.

[20]. - DUREAU (F.) :
Problèmes psychiatriques rencontrés à la ménopause.
Revue de Méd. 7, 741-755 ; 1966.

[21]. - FAUVET (J.), JURET (P.) :
Les cancers du sein après oestrogénothérapie. Légende ou réalité ?
Rev. Prat. 14, 2209-2217 ; 1964.

[22]. - FECHNER (R.E.) :
Fibrocystic disease in women receiving oral contraceptive hormones.
Cancer 25, 1332-1339 ; 1970.

[23]. - FRANCHIMONT (P.), DENIS (F.) :
Influence de la somatotrophine, des gonadotrophines et des stéroïdes génitaux sur le métabolisme du cartilage costal du rat.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 14, 970-976 ; 1969.

[24]. - FRANCHIMONT (P.), DENIS (F.), LEGROS (J.J.) :
Physiologie de l'hypophyse ménopausique, mécanisme de régulation.
Bruxelles Méd. 50, 693-698 ; 1970.

[25]. - FRANCHIMONT (P.), LEGROS (J.J.), MEURICE (J.) :
Effect of several oestrogens on serum gonadotrophin levels in post menopausal women. Hormone.
Metabol. Res. 4, 288 ; 1972.

[26]. - FRANCIS (W.J.A.) :
Reproduction at menarche and menopause in women.
J. Reprod. Fert. Suppl. 12, 89-98 ; 1970.

[27]. - FROMMER (D.J.) :
Changing age of the menopause.
Brit. Med. J. 54, 349-351 ; 1964.

[28]. - GANDER (K.) :
Aspects psychosomatiques de la ménopause.
Gynaccologia 167, 113-117 ; 1969.

[29]. - GAUDEFROY (M.) :
Essai de traitement des troubles de la ménopause par la méthode séquentielle.
Rev. Fr. Gyn. Obstét. 65, 591-602 ; 1970.

[30]. - GOLDENBERG (V.E.), MOTTET (N.K.), WOLFF (M.) :
Atypical features in breast carcinomas in patients on oral contraceptives.
Amer. J. Clin. Path. 50, 635 ; 1968.

[31]. - GREENBLATT (R.B.) :
Estrogen therapy for post menopausal females.
New England J. Med. 272, 305-308 ; 1965.

[32]. - GRICOUROFF (G.), TAILHEFER (A.) :
Epithéliomas glandulaires : cancers du sein.
E.M.C. Gynécologie 870 A 10.

[33]. - GUINET (P.) :
Bases théoriques et pratiques des indications des oestrogènes après la ménopause.
Cah. Méd. Lyonnais 47, 729-744 ; 1971.

[34]. - HARY (M.), MATEKOVITS (G.) :
Korrelation zwischen gewissen hormonalen storungen und chronischen kierfergelen-kerkrankungen.
Schw. Msch. Zahn. 3, 243-249 ; 1970.

[35]. - HERTZ (R.) :
The role of steroid hormones in the etiology and pathogenesis of cancer.
Am. J. Obst. Gyn. 98, 1013-1019 ; 1967.

[36]. - JASZMANN (L.), VAN LITH (N.D.), ZAAT (J.C.A.) :
The age at menopause in the netherlands.
Int. J. Fertil. 14, 106-117 ; 1969.

[37]. - JAYLE (M.F.), CHEMAMA (R.), ENNUYER (A.), BATAINI (P.) :
L'inhibition pharmacologique de l'antéhypophyse par l'association gestagène-oestrogène-glycocorticostéroïde.
Méd. Int. 3, 469-481 ; 1968.

[38]. - KAHN-NATHAN (J.), ROZENBAUM (H.) :
La contraception hier, aujourd'hui, demain.
1 vol. Expansion Scientifique édit. Paris 1969.

[39]. - KAISER (E.), OERTEL (G.W.) :
Elftes symposium der deutschen gesellschaft fur endocrinologie in Dusseldorf.
Ed. E. Klein, Springer, Berlin, 213 ; 1965.

[40]. - KERBI (J.) :
Hormonal replacement therapy for menopausal symptoms.
Lancet 2, 103, 1973.

[41]. - KAUFMAN (S.A.) :
Limited relationship of maturation index to estrogen therapy for menopausal symptoms.
Obst. Gyn. 30, 399-407 ; 1967.

[42]. - KLOTZ (H.P.), JAYLE (M.F.) :
L'hyperoestrogénurie post-ménopausique.
Annales d'endocrinol., 12, 931-937 ; 1951.

[43]. - KUPPERMAN (H.S.) :
Human endocrinology.
Blackwell Scientific Publications Oxford, 1 vol. 426-447 ; 1963.

[44]. - LACASSAGNE (A.) :
Apparition de cancers de la mamelle chez la souris mâle soumise à des injections de folliculine.
C.R. Acad. Sc. 135, 630-632 ; 1932.

[45]. - LAGOVA (N.D.), SAMOJLOV (V.I.) :
Mechanism of anti-tumour action of estrogens on mammary cancer.
Acta Univ. Internat. Canc. Bruxelles 20, 1-2 (324) ; 1964.

[46]. - LAMBILLON (J.) :
Traitements hormonaux de la ménopause.
Brux. Méd. 8, 535 ; 1971.

[47]. - LAMBILLON (J.) :
Action curative de l'oestriol à hautes doses dans les états dystrophiques vulvaires à la puberté et à la ménopause.
C.R. Soc. Fr. Gynécol. 39, 473-478 ; 1969.

[48]. - LOUYOT (P.), GAUCHER (A.) :
L'ostéoporose post-ménopausique.
Ann. Méd. Nancy 2, 1598-1608 ; 1963.

[49]. - LOZMAN (M.), BARLOW (A.L.), LEVITT (D.G.) :
Piperazine estrone sulfate and conjugated estrogens equine in the treatment of the menopausal syndrome.
Sth. Med. J. 64, 1143 ; 1971.

[50]. - MADDISON (J.) :
Hormone replacement therapy for menopausal women.
Lancet. 1, 1507 ; 1973.

[51]. - MARTIN (P.L.), BURNIER (A.M.), GREANEY (M.O.) :
Oral menopausal therapy using 17β micronized estradiol. A preliminary study of effectiveness, tolerance and patient preference.
Obstet. Gynec. (N.Y.) 39, 771 ; 1972.

[52]. - MATTINGLY (R.F.), HUANG (W.Y.) :
Steroidogenesis of the menopausal and post-menopausal ovary.
Am. J. Obst. Gynec. 103, 679-693 ; 1969.

[53]. - MAUVAIS-JARVIS (P.) :
La ménopause : indications et modalités de son traitement.
Tribune Médicale 3, n° 26-27 Juin 1970.

[54]. - MESTRALET (A.) :
Les indications médicales des oestrogènes après la ménopause.
Cah. Méd. Lyonnais 47, 743-753 ; 1971.

[55]. - MIKAELIAN (S.) :
Contre-indications de l'emploi des oestrogènes après la ménopause.
Cah. Méd. Lyonnais 47, 736-737 ; 1971.

[56]. - MILLET (D.), NETTER (A.) :
Comment traiter actuellement la ménopause.
G.M. de France 76, 3545 ; 1969.

[57]. - NILLIUS (S.J.), WIDE (L.) :
Effects of oestrogen on serum levels of LH and FSH.
Acta Endocrinol. 65, 583-594 ; 1970.

[58]. - OSTERGAARD (E.) :
Estrogens in the etiology of cancer of the corpus uteri.
Proc. International Congress of Gynecology and Obstetrics - Genève, 222-228 ; 26 juillet 1954.

[59]. - PAPANICOLAOU (A.D.), LORAINE (J.A.), DOVE (G.A.), LOUDON (N.B.) :
Hormone excretion patterns in perimenopausal women.
J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth 76, 308-316 ; 1969.

[60]. - PAPANICOLAOU (A.D.), LORAINE (J.A.), DOVE (G.A.) :
Endocrine function in post-menopausal women.
J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth 76, 317-322 ; 1969.

[61]. - PEARLMAN (W.M.), DEHERTOGH (R.), LAUMAS (K.R.), PEARLMAN (M.R.J.) :
Metabolism and tissue uptake of estrogen in women with advanced carcinoma of the breast.
J. Clin. Endocr. 29, 707-720 ; 1969.

[62]. - PFEIFFER (C.A.) :
Adenocarcinoma in the uterus of an endocrin inbalanced rat.
Cancer Res. 9, 347-352 ; 1969.

[63]. - PINTIAUX (Cl.) :
La thérapeutique séquentielle au cours de la ménopause.
Rev. Fse. Gynéc. Obst. 64, 189-190 ; 1969.

[64]. - PLOTZ (E.J.), WIENER (M.), STEIN (A.A.), HAHN (B.D.) :
Enzymatic activities related to steroidogenesis in post-menopausal ovaries of patients with and without endometrial carcinoma.
Amer. J. Obst. Gyn. 99., 182-187 ; 1967.

[65]. - POULHES (J.) :
Deux ans d'utilisation en clinique gynécologique d'une association oestro-progestative à faible dosage : le FH-027.
Rev. Méd. Toulouse, V, 1301 ; 1969.

[66]. - POULHES (J.) :
L'hormonothérapie génitale en gynécologie pratique.
Rev. Méd. Toulouse, 2, suppl. 521 ; 1965.

[67]. - RAURAMO (L.) :
Effets de la thérapie oestrogénique par voie orale avec le succinate d'oestriol sur la peau des femmes castrées.
C. R. Soc. Fr. Gynéc. 39, 327-332 ; 1969.

[68]. - REIFENSTEIN (E.R. Jr.), ALBRIGHT (F.) :
The metabolic effects of steroid homones in osteoporosis.
J. Clin. Invest. 26, 24-56 ; 1947.

[69]. - ROCHET (Y.) :
Les métrorragies post-ménopausiques.
Rev. Lyon. Méd. n° spécial 3, 3-6 ; 1968.

[70]. - ROGERS (J.) :
Estrogens in the menopause and post-menopause.
New Engl. J. Med. 280, 364-367 ; 1969.

[71]. - ROSSELIN (G.), DOLAIS (J.) :
Dosage de l'hormone folliculo-stimulante humaine par la méthode radio-immunologique.
Effet de différents freinateurs hypophysaires.
Presse Méd. 75, 2027-2030 ; 1967.

[72]. - ROZENBAUM (H.) :
La ménopause et les hormones.
Conc. Méd. 92, 355-361 ; 1970.

[73]. - ROZENBAUM (H.) :
Le corps jaune.
1 vol. Sotep Edit. 1970.

[74]. - RUIZ MORENO (J.A.) :
Treatment of the climacteric syndrom with a combination of estrone sulfate and estradiol.
Ginecol. Obstet. Mex. 34, 273 ; 1973.

[75]. - SALOMON-BERNARD (Y.) :
Traitement hormonal à la ménopause.
Rev. de Méd. 7, 769-774 ; 1966.

[76]. - SAXENA (B.B.), DEMURA (H.), GANDY (H.M.), PETERSON (R.E.) :
Radio immunoassay of human follicle stimulating and luteinizing hormones in plasma.
J. Clin. End. 28, 519 ; 1968.

[77]. - SCHLEYER-SAUNDERS (E.) :
Hormone replacement therapy for menopausal symptoms.
Lancet 2, 389 ; 1973.

[78]. - SEEMAN (A.), SARACINO (R.T.) :
Contribution à l'étude de la formation d'androgènes par l'ovaire.
Acta Endocr. 37, 31-37 ; 1961.

[79]. - SERMENT (H.), LAFFARGUE (P.), VALLETTE (Cl.) :
Le stroma fonctionnel de l'ovaire post-ménopausique existe-t-il ?
Annales d'Endocrinol. 30, 423-434 ; 1969.

[80]. - SERR (D.M.), RABAU (E.), MANNOR (S.) :
Correlation of menopausal symptoms with oestrogen deficiency.
Clin. Trials J., Special Issue, 91-101 ; 1968.

[81]. - SHARMAN (A.) :
Ovulation around the time of the menopause,
in Modern Trends in Obstetrics and gynecology, 2nd Séries, 1955 ; Ed. K. Bower. Butterworths London.

[82]. - SHEFFERY (J.B.), WILSON (T.A.), WALSH (J.C.) :
Double-blind, cross-over study comparing chlordiazepoxide, conjugated-estrogens, combined chlordiazepoxide and conjugated estrogens and placebos in treatment of the menopause.
Med. Ann. Dc. 38, 433-436 ; 1969.

[83]. - SOBERON (J.), CALDERON (J.), GOLDZIEHER (J.) :
Relation of parity to age at menopause.
Am. J. Obst. Gyn. 96, 100 ; 1966.

[84]. - STRUTHERS (R.A.) :
Post-menopausal estrogen production.
Brit. Med. J. 1, 1331-1338 ; 1946.

[85]. - SWERDLOFF (R.S.), ODELL (W.D.) :
Serum luteinizing and follicle stimulating hormone levels during sequential and non-sequential contraceptive treatment of eugonadal women.
J. Clin. Endocr. 29, 157 ; 1969.

[86]. - TAYMOR (M.L.), RIZKALLAH (T.F.) :
Progestogen-estrogen therapy in menopause : double blind study.
Am. J. Obst. Gynec. 97, 460-464 ; 1967.

[87]. - TETER (J.), POTOCKI (J.), KLOS (J.) :
Résultats de l'oestrogénothérapie substitutive à long terme des syndromes post-ménopausiques.
In Actualités Endocrinologiques 10° Série, 1 vol. pp. 85-95, Expansion Edit. Paris ; 1969.

[88]. - TRAISSAC (R.), CHAUVERGNE (J.) :
Aspects carcinologiques des risques mammaires de l'oestrogénothérapie.
Rev. Fr. Gynéc. Obst. 63, 297-300 ; 1968.

[89]. - TROPEA (P.F.) :
Quelques aspects endrocriniens de la ménopause dans leurs rapports avec la thérapeutique.
Rev. Fr. Gynéc. Obst. 63, 301-304 ; 1968.

[90]. - UTIAN (W.H.) :
Comparative trial of P 1496, a new non-steroidal oestrogen analogue.
British Med. J. 1, 579 ; 1973.

[91]. - VAN KEEP (P.A.) :
Hormonal therapy of climacteric deficiency manifestations. A statistical investigation on the menstrual cycle in older women.
Med. Mschr. 25, 363 ; 1971.

[92]. - VIGNALOU (J.), LEMARCHAL (A.), PLOUIN (S.) :
Le traitement prolongé de la ménopause est-il justifié ? Avantages, objections, difficultés.
Rev. Prat. 20, 5353-5367 ; 1970.

[93]. - VIGNON (G.), PANSU (D.), VERNARD (J.) :
L'ostéoporose de la ménopause, à propos de 38 observations personnelles.
Rev. Lyon Méd. 14, 529-538 ; 1965.

[94]. - WALLACH (S.) :
Prolonged estrogen therapy in post-menopausal women.
J.A.M.A. 171, 1637 ; 1959.

[95]. - WARNER (P.O.) :
Therapy of the menopause with esterified estrogens standardized with sodium estrone sulfate.
Curr. Ther. Res. 14, 39, 1972.

[96]. - WELSCH (C.W.), MEITES (J.) :
Effects of a norethynodrel-mestranol combinaison (Enovid) on development and growth of carcinogen-induced mammary tumors in female rats.
Cancer 23, 601-607 ; 1959.

[97]. - YAHIA (C.), TAYMOR (M.), BUYTENDORP (A.) :
Day to day variation in LH excretion in carcinoma on the endometrium and normal menopause.
Am. J. Obst. Gynec. 88, 730-732 ; 1964.

[98]. - YEN (S.S.), TSAI (C.C.) :
The effect of ovariectomy on gonadotrophin release.
J. Clin. Invect. 50, 1149 ; 1971.

[99]. - YOUNG (M.M.), NORNIN (B.E.) :
Calcium metabolism and the menopause.
Proc. Roy. Soc. Med. 60, 1137 ; 1967.

[100]. - ZUSSMAN (L.) :
The climacteric.
Proc. Roy. Soc. Med. 66, 183 ; 1973.

-

-o-

-